

- TI - Determining effect of external influence of medicine or placebo on circadian blood pressure by comparing parameters of best-matched model with reference
- PR - DE19991020929 19990506;DE19981048069 19981019
- PN - DE19949376 A1 20000420 DW200028 G06F19/00 010pp
- PA - (KUCH-I) KUCHLER M
- IC - A61B5/00 ;G06F19/00
- IN - KUCHLER M
- AB - DE19949376 NOVELTY - The method involves providing an ambulatory blood pressure measurement, and matching a model function to it. The model function has eight segments, of which four have a horizontal gradient. One or more parameters of the best-matched model function are determined and compared with a predetermined value to determine the external influence. The model function may be analytically provided.  
 - USE - For investigating patients having high blood pressure.  
 - ADVANTAGE - Allows characterization of blood pressure variations on a circadian time scale.  
 - (Dwg.0/3)
- OPD - 1998-10-19
- AN - 2000-319528 [28]

B7



①9 BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 199 49 376 A 1**

⑤1 Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**G 06 F 19/00**  
A 61 B 5/00  
// G06F 159:00

②1 Aktenzeichen: 199 49 376.6  
②2 Anmeldetag: 13. 10. 1999  
④3 Offenlegungstag: 20. 4. 2000

DE 199 49 376 A 1

⑥6 Innere Priorität:  
198 48 069. 5 19. 10. 1998  
199 20 929. 4 06. 05. 1999  
  
⑦1 Anmelder:  
Kuchler, Michael, Dr., 80538 München, DE  
  
⑦4 Vertreter:  
Verscht, T., Dipl.-Phys.(Univ.), Pat.-Anw., 80797  
München

⑦2 Erfinder:  
gleich Anmelder

**Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen**

- ⑤4 Verfahren und Vorrichtung zur Bestimmung der Wirkung von äußereren Einflußnahmen auf den zirkadianen Rhythmus des Blutdrucks
- ⑤7 Ein Verfahren zur Ermittlung der Wirkung einer äußeren Einflußnahme, insbesondere eines Medikaments oder eines Placebos, auf einen zirkadianen Blutdruckverlauf eines Individuums ist offenbart, wobei das Verfahren folgende Schritte aufweist:
- a) Vorsehen einer ABD-Messung;
  - b) Anpassen einer Modellfunktion an die ABD-Messung, wobei die Modellfunktion im wesentlichen acht Abschnitte aufweist, von denen vier eine im wesentlichen horizontale Steigung aufweisen;
  - c) Bestimmen von wenigstens einem Parameter der bestangepaßten Modellfunktion;
  - und
  - d) Vergleichen des wenigstens einen Parameters mit wenigstens einem vorgegebenen Wert zur Ermittlung der äußeren Einflußnahme.

DE 199 49 376 A 1

## 1 Die Erfindung

Chronobiologische Konzepte haben in den letzten Jahren zunehmend an Bedeutung gewonnen. Man hat erkannt, daß Diagnose und Medikamentenwirkung unterschiedlichen Rhythmen unterliegen auf Zeitskalen, die von Sekunden bis Jahren reichen. Speziell bei Bluthochdruck stehen diurnale (= zirkadiane) Rhythmen, d. h. Zeitskalen auf der Größenordnung von 24 h im Brennpunkt des Interesses. Geräte zur nichtinvasiven Langzeitmessung des Blutdrucks (ambulatorischer Blutdruck ABD) zeichnen den Blutdruck typischerweise in Abständen von 7,5, 15 oder 30 Minuten auf, wobei die Gesamtdauer der ABD-Messung normalerweise 24 h beträgt. Heutzutage beschränken sich die Analysen in der Praxis allerdings auf die Bestimmung der 24 h, Tag- und Nachtmittelwerte. Unterschiedliche Ansätze wurden erprobt, um mehr Information aus einer ABD-Messung zu ziehen. Bis jetzt gibt es allerdings keine allgemein akzeptierte Methode. Man weiß kaum etwas über die klinische Bedeutung der Blutdruck (BD) Rhythmen auf den verschiedenen Zeitskalen, d. h. den Zusammenhang der BD-Rhythmen mit Krankheiten und Todesursachen wie Arterienverkalkung, Thrombosenbildung, Herzinfarkt und Schlaganfall.

In der vorliegenden Erfindung wird ein phänomenologischer Ansatz verfolgt, um die BD-Variation für einen individuellen Patienten auf einer zirkadianen Zeitskala zu charakterisieren. Nur zwei Eigenschaften werden berücksichtigt: die ausgeprägteste ist ein Tag-Nacht-Rhythmus, der bei den meisten ABD-Profilen vorhanden ist; allerdings – abhängig von den Aktivitäten und internen Reaktionen der individuellen Patienten – verstärkt, phasenverschoben, gestaucht oder gestreckt. In vielen Fällen gibt es als zweite relevante Eigenschaft auch eine Absenkung des Blutdrucks während der Mittagsstunden.

Aufgrund dieser Beobachtungen fordern wir, daß ein ABD-Profil im Verlauf von 24 h durch vier unterschiedliche Zustände charakterisiert wird. In Anlehnung an ihre mittlere zeitliche Position werden diese als Morgen-, Mittag-, Abend- und Nachtzustand bezeichnet. Während eines Zustandes wird der Blutdruck als konstant angenommen. Benachbarte Zustände sind durch Übergangs-Phasen verbunden. Zur Formulierung des Basis-Modells nehmen wir an, daß jeder Zustand auf einen Punkt zusammengezogen ist, der durch die zwei Koordinaten BD-Wert und Zeit gegeben ist. Werden diese vier Punkte mit Geraden verbunden erhält man ein Polygon, wobei die Steigungen der Geraden die mittlere Anstiegs- bzw. Fallsrate des BD zwischen zwei benachbarten Zuständen repräsentieren. Um für alle ABD Profile eine eindeutige physiologische Interpretation der Zustände und Übergänge zu garantieren, wird die große Vielfalt aller möglichen vier-Punkt-Polygone eingeschränkt: (a) die Steigung zwischen Abend- und Nachtzustand ist negativ und die Steigung zwischen Nacht- und Morgenzustand ist positiv, d. h. ein Minimum des Blutdrucks wird für die Nacht gefordert; (b) die Steigung zwischen Nacht- und Morgenzustand muß größer sein, als die Steigung zwischen Morgen- und Mittagzustand; (c) die Steigung zwischen Morgen- und Mittagzustand darf die Steigung zwischen Mittag- und Abendzustand nicht übertreffen; (d) die Steigung zwischen Abend- und Nachtzustand muß kleiner sein als die Steigung zwischen Mittag- und Abendzustand. Bei den meisten Patienten weisen die ABD-Profile eine W-ähnliche Struktur auf: der Morgenzustand stellt ein Maximum des BD dar, der Mittagzustand ein Minimum, der Abendzustand ein Maximum und der Nachtzustand ein Minimum. Wir bezeichnen dieses Zustands-Übergangs-Modell zur Be-

schreibung des BD als "Basis-W-Modell".

Das Basis-W-Modell kann auf zwei Arten verallgemeinert werden: (a) wird die Forderung aufgegeben, daß die Zustände auf einen Punkt zusammengezogen sind, liefert das Verfahren neben der absoluten zeitlichen Lage der vier Zustände auch deren Dauern. Diese Erweiterung des Basis-W-Modells führt auf die sogenannten Trapezoid-W-Modelle; (b) wird weiterhin die Forderung aufgegeben, daß sich der Blutdruck während des Übergangs zwischen zwei Zuständen linear ändert führt dies auf die sogenannten "gekrümmten W-Modelle".

Die exakten zeitlichen Positionen und Dauern der Zustände und die zeitliche Abhängigkeit des BD während der Übergangsphasen muß über geeignete mathematische Funktionen bestimmt werden, die an die ABD-Profile angepaßt werden. Die mathematischen Funktionen müssen einerseits eindeutig die Struktur des entsprechenden W-Modells abbilden. Andererseits müssen sie flexibel genug sein, um der Vielfalt aller möglichen ABD-Profile zu entsprechen.

Ein deterministisches Verfahren wie der weit verbreitete Levenberg-Marquart-Algorithmus ist für die vorliegende Aufgabenstellung ungeeignet. Daher wurde ein spezielles nicht-deterministisches Verfahren entwickelt, um insbesondere den Einfluß von Kurzzeit-Fluktuationen des BD auf die zirkadianen Eigenschaften, die von den W-Modellen beschrieben werden, zu unterdrücken.

Die vorliegende Erfindung wurde mit einer Gruppe von unbehandelten Patienten mit Bluthochdruck getestet. Eine trapezoid-ähnliche Funktion, die ein Trapezoid-W-Modell abbildet, war hinreichend für die Beschreibung dieser Gruppe.

Unsere Untersuchungen zeigen, daß es sehr wichtig ist, gerade die Übergangsphasen korrekt zu beschreiben. Auf einer zirkadianen Zeitskala befindet sich ein Patient die meiste Zeit in Übergangsphasen mit einer bestimmten Anstiegs- bzw. Fallsrate des BD und nicht in einem Zustand mit konstantem BD.

## 2 Einführung in chronobiologische Konzepte

Die homeostatische Betrachtungsweise, d. h. die Annahme eines konstanten milieu intern, hat die Medizin des 20. Jahrhunderts bestimmt. Man nahm an, daß biologische Funktionen und das Auftreten von Krankheiten – genauso wie Diagnose und Medikamentenwirkung – unabhängig sind von Tageszeit, Monat, Jahr usw. Als Folge davon wurde z. B. eine konstante Konzentration eines Medikaments im Blut, die zu einer konstanten Wirkung führen sollte, als hinreichend betrachtet für die Behandlung einer Krankheit.

Im Gegensatz dazu gehen chronobiologische Konzepte von biologischen Rhythmen (für biologische Funktionen, Auftreten und Schwere von Krankheiten usw.) aus, die durch ein bestimmtes Niveau, Amplitude, Periodizität und Phase gekennzeichnet sind. Eine sehr wichtige Periode ist der zirkadiane Rhythmus, d. h. eine Periodizität von 24 h. Der Schlaf-Wach-Zyklus kann als nützliche Referenz für die Phasen verschiedener biologischer Funktionen dienen. Der 24 h BD-Rhythmus wird beispielsweise durch einen verhältnismäßig schwach ausgeprägten endogenen zirkadianen Rhythmus bestimmt, der allerdings durch unterschiedliche Aktivitäten und Belastungen während des Tages und der Nacht verstärkt wird. Dies führt zu einer Variation zwischen maximalem und minimalem systolischem und diastolischem BD von ca. 15 bis 25 mm Hg bei Personen mit normalem Blutdruck.

Der Einfluß des zirkadianen Rhythmus zeigt sich auf auf mehrere Weisen. Die Schwere einer Krankheit kann von der Tageszeit abhängen. Während der Morgenstunden, d. h. bei

Beginn der täglichen Aktivitäten, besteht ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle (thrombotische Form) und Herzinfarkte. Sogar die Diagnose kann von der Tageszeit abhängen. Für die Einstufung einer Person als Bluthochdruckgefährdet wird empfohlen, die Messung des sogenannten "klinischen Blutdrucks" (Einmalmessung) während mehrerer Arztbesuche durchzuführen. Eine Messung wird nicht nur durch Meßfehler und durch Kurzzeitfluktuationen des BD beeinflusst, sondern hängt auch vom tageszeitlichen Rhythmus des BD ab.

Der Einfluß der Rhythmen wird jedoch am meisten offensichtlich bei der Wirkung eines Medikaments (Chronotherapie): man weiß, daß Kinetik und Dynamik einer Medikamentenwirkung von biologischen Rhythmen abhängen, d. h. die Wirkstoffkonzentration im Blut ist das Ergebnis von Resorption, Verteilung und Extinktion als Funktion der Tageszeit (Chronokinetik). Darüber hinaus hängt die Wirkung des Medikaments in nichtlinearer Weise von der Konzentration des Wirkstoffs im Blut ab (Chronopharmakologie). Komplexe Wechselwirkungen zwischen Medikament und biologischen Funktionen führen schließlich auf die Zeitabhängigkeit der Medikamentenwirkung. Die Medikamentenwirkung wird i. a. definiert als die Differenz der aktuellen Messung einer sogenannten Surrogat-Variable zu einem bestimmten Zeitpunkt und dem Wert der Variable, der ohne das Medikament gemessen worden wäre.

Homeostatische (Konstanz) versus chronobiologische (Rhythmizität) Konzepte sind somit komplementäre Betrachtungsweisen der menschlichen Biologie. Homeostatische Mechanismen bestimmen die Kurzzeit-Regulierung der internen Prozesse während chronobiologische Mechanismen die Reaktion des Organismus auf Einflüsse wie Arbeit, Ruhe und reproduktive Zyklen ermöglichen.

In den letzten Jahren wurden bereits verschiedene chronotherapeutische Wirkstoffe entwickelt. COER-24 (Controlled Onset Extended Release Verapamil) ist z. B. ein Bluthochdruck-Medikament, das speziell für die Einnahme am Abend entwickelt wurde. Die maximale Wirkstoffkonzentration im Blut ergibt sich dann am Morgen, um den morgendlichen Blutdruckanstieg zu bremsen. Eine große klinische Studie (CONVINCE) läuft bereits, um die therapeutische Effizienz von COER-24 mit herkömmlichen Bluthochdruck-Medikamenten zu vergleichen.

### 3 Bluthochdruck allgemein

Der menschliche BD ist nicht konstant während eines Tages sondern unterliegt einer starken zeitlichen Änderung. Diese BD-Variabilität ist Folge von endogenen Kräften (hormonelles und neuroendokrines System) als auch exogenen Kräften (Ruhe, Arbeit, Schlaf, Ärger, "Weißkittel-Effekt", Medikamentengabe). Die Zeitskala dieser Kräfte und damit der BD-Variationen reicht von Sekunden (z. B. Herzschlag) bis zu mehreren Stunden (z. B. Tag-Nacht-Phasen, Pharmakokinetik eines Medikaments). Gerade dieser große Bereich an unterschiedlichen Frequenzen macht Beurteilung und Kontrolle des BD zu einer sehr schwierigen Aufgabe.

Heutzutage ist die Einmalmessung (klinischer Blutdruck) noch immer die am weitest verbreitete Methode für die Einschätzung der Gefährdung eines Patienten und die Beurteilung der Medikamentenwirkung. Die Korrelation des klinischen Blutdrucks zu Morbidität und Mortalität ist verlässlich nachgewiesen. Eine einzelne Messung wird jedoch von der subjektiven Einschätzung des Arztes und von der hohen Variabilität des Blutdrucks in unkontrollierbarer Weise beeinflusst. "Weißkittel-Effekte" (Aufregung des Patienten bei der Untersuchung) können z. B. zu einer signifikanten Überschätzung des BD führen.

In den letzten Jahren hat die 24 h-Aufzeichnung des Blutdrucks (ambulatorische Blutdruck Messung, ABD) zunehmend an Bedeutung gewonnen. Die meisten Geräte beruhen auf auskultatorischen und oszillometrischen Techniken. Systolischer und diastolischer BD sowie Pulsfrequenz werden dabei diskontinuierlich in typischen Abständen von 7,5, 15 und 30 Minuten gemessen. Sogenannte kontinuierliche Messungen (auf den Herzschlag getriggert) unterliegen noch einigen technischen Beschränkungen und können i. Ggs. zu den diskontinuierlichen Techniken bisher nicht routinemäßig eingesetzt werden. Klinische Indikationen für die Aufzeichnung des BD über 24 h sind z. B. der Verdacht auf "Weißkittelfeffekt", Schlafapnoe und sekundärer Bluthochdruck. Eine ABD-Messung enthält Variationen des Blutdrucks auf Zeitskalen des diurnalen Rhythmus bis zu Kurzzeitfluktuationen in der Größenordnung von Stunden. Bis jetzt weiß man allerdings nahezu nichts über die klinische Bedeutung der BD Rhythmen auf den unterschiedlichen Zeitskalen.

### 4 ABD-Datenanalyse: Stand der Technik

Ein ABD-Datensatz enthält typischerweise ungefähr 100 Meßpunkte, von denen jeder durch die Uhrzeit der Messung und den Amplituden von systolischem und diastolischem BD sowie der Pulsfrequenz gegeben ist. Dieser Datensatz enthält die volle Information, die jedoch für statistische Auswertungen schlecht geeignet ist. Das Ziel ist, eine Datenreduktion des ABD-Signals durchzuführen, d. h. den Datensatz auf wenige Parameter zu komprimieren, ohne wichtige Information zu verlieren.

Bei den meisten gegenwärtigen Forschungsaktivitäten bei der Analyse von ABD-Profilen werden Mittelwerte (Tag, Nacht, 24 h), der morgendliche Blutdruckanstieg und die Absenkung des Blutdrucks während der Nacht untersucht. Der klinische Wert der Mittelwerte konnte bereits gezeigt werden. Diese Parameter vernachlässigen jedoch den Großteil der dynamischen Information. Darüber hinaus sind Zeitintervalle ("Tag" und "Nacht") nicht standardisiert. Sowohl feste, an die Uhrzeit gebundene Zeitintervalle werden verwendet, als auch Zeiten, die von den einzelnen Patienten für Schlaf und Wachphasen angegeben werden. Aber auch im letzten Fall ist die Definition unbefriedigend, da z. B. der nächtliche BD-Abfall oft schon einige Stunden bevor der Patient tatsächlich zu Bett geht beginnt. In der Literatur werden gegenwärtig ungefähr ein Dutzend verschiedene Definitionen für Tag- und Nachtintervalle verwendet.

Es wurde weiterhin vorgeschlagen, sogenannte "trough" und "peak" Werte zu bestimmen, um die minimale und maximale Wirkung eines Medikaments im Verlauf eines Dosisintervalls zu beurteilen. Der trough-Wert wird dabei als 2 h Mittelwert am Ende des Dosierungsintervalls berechnet. Der Zeitpunkt des peak-Wertes wird aus der Pharmakokinetik des Medikaments abgeleitet und die Amplitude wiederum als 2 h Mittelwert bestimmt.

Alle diese Parameter sind jedoch nur sinnvoll bei einer homeostatischen Betrachtungsweise. Bei chronobiologischen Untersuchungen müssen jedoch ausgefeiltere Modelle zur Anwendung kommen, die auch dynamische Information berücksichtigen. Beispielsweise wurden harmonische Analysen auf ABD-Profile angewendet. Die Frequenzkomponenten reagieren jedoch sehr sensitiv auf die untersuchten Wellenformen. Bei Folgen von impulsartigen Wellenformen oder sehr stark asymmetrischen Wellenformen sind die Resultate irreführend. Darüber hinaus führen kurze Datensätze zu großen Fehlern insbesondere bei niedrigen Frequenzen. Individuelle BD-Profile haben in der Regel keine sinusoidale Form, was die physiologische Interpreta-

tion der Frequenzkomponenten nahezu unmöglich macht. Verschiedene weitere Methoden wurden entwickelt, um ein ABD-Profil zu beschreiben. Bisher gibt es allerdings kein allgemein akzeptiertes Vorgehen.

#### 5 ABD-Datenanalyse: ein neuer Ansatz

##### 5.1 Zustands-Übergangs-Modellierung von ABD-Profilen: Das W-Modell

Grundlage der vorliegenden Erfindung ist ein Modell, das den zeitlichen Verlauf eines individuellen ABD-Profiles auf einer zirkadianen Zeitskala beschreibt. Das Modell berücksichtigt ausschließlich zwei Eigenschaften im zirkadianen Rhythmus. Die ausgeprägteste diurnale Kraft ist Folge unterschiedlicher Aktivitäten während des Tages und der Nacht. Dieser Tag-Nacht-Rhythmus ist bei den meisten ABD-Profilen vorhanden, allerdings verstärkt, phasenverschoben, gestaucht oder gestreckt in Abhängigkeit von individuellen Aktivitäten und internen Reaktionen. In einer Vielzahl von Fällen gibt es eine Absenkung des Blutdrucks während der Mittagsstunden als zweite relevante Eigenschaft.

Aufgrund dieser Beobachtungen fordern wir, daß ein ABD-Profil durch vier unterschiedliche Zustände charakterisiert wird. In Anlehnung an ihre mittlere zeitliche Position werden diese als Morgen-, Mittag-, Abend- und Nachtzustand bezeichnet. Während eines Zustandes wird der Blutdruck als konstant angenommen. Benachbarte Zustände sind durch Übergangsphasen miteinander verbunden. Zur Formulierung des grundlegenden Modells nehmen wir an, daß jeder Zustand auf einen Punkt zusammengezogen ist, mit den Koordinaten BD-Amplitude und Zeitpunkt. Werden diese vier Punkte mit Geraden verbunden ergibt sich ein Polygon, wobei die Steigungen der Geraden die durchschnittlichen Raten des Anstiegs bzw. Abfalls des Blutdrucks zwischen zwei benachbarten Zuständen repräsentieren.

Die Steigungen der Geraden müssen dabei die folgenden Forderungen erfüllen:

1. Die Steigung zwischen Abend- und Nachtzustand ist negativ, während die Steigung zwischen Nacht- und Morgenzustand positiv ist. D. h. ein Minimum des Blutdrucks wird für die Nacht gefordert.
2. Die Steigung zwischen Nacht- und Morgenzustand muß größer sein, als die Steigung zwischen Morgen- und Mittagzustand.
3. Die Steigung zwischen Morgen- und Mittagzustand darf die Steigung zwischen Mittag- und Abendzustand nicht übertreffen.
4. Die Steigung zwischen Abend- und Nachtzustand muß kleiner sein als die Steigung zwischen Mittag- und Abendzustand.
5. Die Struktur definiert in (1–5) muß eine Periodizität von 24 h aufweisen.

In der Mehrzahl der Fälle führt dies auf einen periodischen Wechsel zwischen Maxima und Minima des BD bei zeitlich aufeinanderfolgenden Zuständen. Nacht- und Mittagzustände sind Minima während Morgen- und Abendzustände Maxima ergeben. Diese Maxima und Minima variieren in ihrer Amplitude und ihrer zeitlichen Position als Folge unterschiedlicher täglicher Aktivitäten und individueller interner Reaktionen. Das Polygon hat in diesem "Standardfall" eine W-ähnliche Struktur, die jedoch sehr asymmetrisch sein kann. Wir bezeichnen daher das oben beschriebene Modell als das "Basis-W-Modell" zur Beschreibung

von ABD-Profilen. Die dritte Forderung ist nötig, um den Mittagzustand eindeutig zwischen Morgen- und Abendzustand zu plazieren auch wenn das ABD-Profil keine mittägliche Absenkung aufweist. Es kann aber sogar – abhängig von individuellen Aktivitäten – sogar ein Maximum des BD während der Mittagsstunden auftauchen. Dann wird die dritte Forderung dazu führen, daß die prozedurale Bestimmung der Struktur fehlschlägt. In solchen Fällen wird die Prozedur erneut gestartet, aber nun ohne die dritte Bedingung. In Fig. 1 werden alle möglichen zirkadianen Strukturen gezeigt, die das Basis-W-Modell zuläßt. Die Punkte repräsentieren dabei die vier Zustände, die Geradenstücke die Übergänge zwischen den Zuständen.

Gibt man die Einschränkung auf, daß die Zustände punktartig sind, liefert die Prozedur neben der zeitlichen Position auch die Dauern der vier Zustände. In Abhängigkeit von der gewählten mathematischen Funktion beschreibt das Modell dann Zustände mit unterschiedlicher Dauer und mit unterschiedlichen linearen Übergängen. Die entsprechenden BD-Amplituden sind während eines Zustands konstant und werden als Mittelwert der ABD-Meßpunkte über die Dauer dieser Zustände berechnet. Da die globale W-Struktur nach obigen Forderungen erhalten bleibt und jeweils zwei Übergänge und der Zustand dazwischen trapez-ähnlich aussieht, bezeichnen wir diese Erweiterung des Basis-W-Modells als "Trapezoid-W-Modell".

Gibt man ferner die Einschränkung auf, daß sich der BD zwischen zwei benachbarten Zuständen linear ändert führt dies zu den sogenannten "gekrümmten W-Modellen". In diesem Fall ist die Steigung, d. h. die Anstiegs- und Fallsrate des BD, zwischen zwei Zuständen nicht mehr konstant sondern weist eine zeitliche Abhängigkeit auf, die von der gewählten mathematischen Funktion bestimmt wird. Es wurde bereits oben angeführt, daß der BD in typischen Intervallen von 15 Minuten aufgezeichnet wird. Das sind allerdings zu wenig Datenpunkte, um eine mathematische Funktion an die Daten anpassen zu können, die ein nichtlineales Übergangsverhalten beschreibt. Bei kontinuierlichen 24 h BD-Messungen stellen gekrümmte W-Modelle allerdings ein interessantes Forschungsfeld dar.

Alle mathematischen Funktionen müssen folgende Forderungen erfüllen:

#### F1. Eindeutigkeit

Sie müssen eindeutig die Struktur des entsprechenden W-Modells aufweisen. Weitere Extrema und Wendepunkte würden eine eindeutige physiologische Interpretation nicht zulassen und sind deshalb nicht erlaubt.

#### F2. Flexibilität

Sie müssen flexibel genug sein, um auch sehr asymmetrische ABD-Profile beschreiben zu können. Ferner muß die Modellierung sehr großer als auch sehr kleiner Steigungen der Übergangsphasen möglich sein.

Es gibt eine Vielzahl von "Fit"-Algorithmen, welche die Anpassung dieser Klasse von mathematischen Funktionen an Meßdaten erlaubt. Die speziellen Eigenschaften einer ABD-Messung beschränken jedoch die Zahl praktikabler Fit-Algorithmen für die Anpassung der W-Modelle. Die folgenden Punkte sind kritisch:

#### A1. Start-Bedingung

Kein zusätzliches Wissen über die BD-Amplituden und zeitlichen Positionen der vier Zustände – Nacht, Morgen, Mittag, Abend – oder der Übergangsphasen darf nötig sein.

Der individuelle Zustand eines Patienten muß daher ohne weitere Annahmen bestimmt werden.

### A2. Robustheit

Eine eindeutige physiologische Interpretation der W-Modell-Parameter muß möglich sein. D. h., die Ergebnisse dürfen nicht durch Kurzzeitfluktuationen des BD beeinflusst werden, deren Amplituden von der gleichen Größenordnung sein können, wie die zirkadianen BD-Variationen.

### A3. Stabilität

Die Ergebnisse müssen weitestgehend stabil sein gegenüber "Ausreißern" und fehlenden Datenpunkten, welche bei ABD-Messungen häufig auftreten.

Als ersten Schritt werden die ABD-Profile mittels eines 2 h-Mittelwert-Fensters, das über den Datensatz geschoben wird, tiefpaßgefiltert. Die Fit-Prozedur zur Anpassung der mathematischen Funktion minimiert dann anschließend den mittleren quadratischen Fehler in Bezug auf die geglätteten Daten. Eine deterministische Fit-Prozedur wie der weit verbreitete Levenberg-Marquart-Algorithmus ist dafür nicht geeignet. Daher mußten spezielle nicht-deterministische Algorithmen entwickelt werden, um insbesondere den Einfluß der Kurzzeitfluktuationen zu unterdrücken.

### 5.2 W-Modell: Klassen mathematischer Funktionen

Prinzipiell kann eine Vielzahl von Funktionen konstruiert werden, welche die globale Struktur des W-Modells widerspiegeln und auch die geforderte Flexibilität aufweisen. Nach F1 und F2 gibt es keine Hypothese über die genaue Zeitabhängigkeit des BD während der Übergangsphasen oder die Dauern der einzelnen Zustände. Es ist daher vernünftig, mit den einfachsten Funktionen anzufangen und komplexere Funktionen erst zu konstruieren, wenn es nötig ist.

#### 5.2.1 Basis-W-Modell

Die mathematische Funktion für dieses Modell beschreibt jeden Zustand als singulären Punkt und die Übergänge zwischen den Zuständen als Geradenstücke mit endlicher Steigung, d. h. die Dauer der Zustände wird als Null angenommen. Die vier freien Parameter der Funktion repräsentieren die Zeitkoordinaten der vier Zustände. Die BD-Amplitude eines spezifischen Zustands wird durch den zeitlich nächstgelegenen Wert des geglätteten ABD-Profils bestimmt.

Wenn das ABD-Profil keine ausgeprägte W-Struktur aufweist, könnte obige Funktion an Kurzzeitfluktuationen angepaßt werden. Um dieses numerisch richtige aber physiologisch sinnlose Ergebnis zu vermeiden wird eine zusätzliche Bedingung an den Übergang zwischen benachbarten Zuständen gestellt:

$$\sqrt{\left(\frac{4}{30} \Delta BP\right)^2 + \Delta t^2} \geq 4,$$

wobei  $\Delta BP$  (in mm Hg) und  $\Delta t$  (in h) die Differenzen der BD-Amplituden und zeitlichen Positionen zweier benachbarter Zustände darstellen. Diese Forderung bedeutet, daß bei BD-Differenz null zwischen zwei Zuständen, die beiden Zustände mindestens 4 h auseinander liegen müssen. Wenn andererseits der BD abrupt von einem Zustand zum nächsten springt, muß dieser Sprung mindestens 30 mm Hg ausmachen.

Fig. 2 zeigt die rechte Spalte den systolischen BD dreier

typischer ABD-Profile von unbehandelten Bluthochdruck-Patienten mit optimal angepaßtem Basis-W-Modell. Die Punkte repräsentieren die Original-Meßpunkte. Die durchgezogene Linie repräsentiert die mit 2 h-Mittelwert-Fenster geglätteten Daten. Die schattierten Bereiche kennzeichnen die von den Patienten notierten Schlafphasen. Die gestrichelte Linie repräsentiert das optimal angepaßte Basis-W-Modell. Die Symbole bezeichnen die Zeiten der freien Parameter des Modells bzw. die zugehörigen BD-Amplituden mit: Nacht (Quadrat), Morgen (Dreieck), Mittag (Raute), Abend (Stern). Für den Test der Güte des Fits wird die mittlere quadratische Abweichung zwischen dem optimal angepaßten Modell und den geglätteten Daten herangezogen. Eine sehr instructive Darstellung für das Auftreten der Häufigkeit dieser Fehler liefert die kumulative Verteilungsfunktion. Die theoretische Funktion gibt die gesamte Wahrscheinlichkeit von negativ unendlich bis zu einem aktuellen Wert. Die empirische Funktion schätzt dieses Verhalten ab über die gesamte Häufigkeit des Auftretens vom kleinsten gemessenen Wert bis zu einem aktuellen Wert. Die kumulative Verteilungsfunktion der mittleren quadratischen Fehler einer Gruppe von 18 unbehandelten Bluthochdruck-Patienten ist für das Basis-W-Modell in Fig. 3 dargestellt (strichpunktierte Kurve). Offensichtlich hat diese Verteilungsfunktion bei einem mittleren quadratischen Fehler von ungefähr 15 (mm Hg  $\times$  mm Hg) einen starken Knick. D. h., ungefähr 20% der ABD-Profile haben zusätzliche Charakteristika, die durch das Basis-W-Modell nicht gut beschrieben werden. Eine genaue Betrachtung dieser Profile zeigt, daß ein breiter Nachtzustand mit näherungsweise konstantem Blutdruck zu diesen großen Fit-Fehlern führt. Die unterste Reihe in Fig. 2 ist ein Beispiel, bei dem eine punktweise Beschreibung des Nachtzustands offensichtlich nicht angebracht ist.

#### 5.2.2 Trapezoid-W-Modelle

Die numerischen Ergebnisse des Basis-W-Modells legen als Verbesserung nahe, breite Nachtzustände zuzulassen. Die kontinuierlichen linearen Übergänge des Basis-W-Modells bleiben erhalten. Aber ein Nachtzustand wird nicht mehr auf einen Punkt zusammengezogen, sondern kann eine endliche Zeitspanne mit konstantem Blutdruck einnehmen. Dies ist auch von einem physiologischen Standpunkt aus vernünftig, da gerade während des Schlafes eine konstant niedrige Aktivität zu einem konstanten Blutdruck führen sollte.

Daher wird nun die mathematische Funktion auf fünf freie Parameter erweitert: weiterhin einzelne Zeitpunkte für die "Tag"-Zustände Morgen, Mittag, Abend und zwei Zeitpunkte für Anfang und Ende des Nachtzustandes. Dieses Modell wird als 5-Punkt-Trapezoid W-Modell bezeichnet. Der BD-Wert für den Nachtzustand wird als Mittelwert der geglätteten Daten über die Dauer des Nachtzustands ermittelt. Um den Einfluß von Kurzzeitfluktuationen zu unterdrücken wird an die Übergänge die selbe Forderung gestellt wie schon im vorigen Abschnitt für das Basis-W-Modell beschrieben.

Fig. 2 zeigt die Anpassung des 5-Punkt-trapezoid-W-Modells an die 3 gleichen Datensätze, die auch für das Basis-W-Modell verwendet wurden. Die nächtliche Absenkung und der morgendliche Anstieg des BD werden in allen Fällen korrekt beschrieben. Die kumulative Verteilungsfunktion der Fit-Fehler in Fig. 3 (durchgezogene Linie) wird nun nicht nur besser sondern homogenisiert zusätzlich. Ein Modell, das die Eigenschaften aller ABD-Profile angemessen beschreibt muß näherungsweise zu einem normal verteilten Fit-Fehler führen. Daher wird in Fig. 3 auch die ideale Gauß'sche Verteilungsfunktion mit dem gleichen Mittelwert

und der gleichen Varianz wie die Verteilung der aktuellen Fehler des 5-Punkt-Trapezoid-W-Modells gezeigt (gepunktete Linie). Offensichtlich wird die Forderung nach normal verteiltem Fehler sehr gut erfüllt durch das 5-Punkt-Trapezoid-W-Modell.

Eine naheliegende weitere Verbesserung des Modells besteht darin, nicht nur den Nachtzustand durch zwei Zeitpunkte zu beschreiben, sondern auch Morgen-, Mittag- und Abendzustand (8-Punkt-Trapezoid-W-Modell). Diese weiteren drei Parameter führen allerdings nicht zu einer substantiellen Verbesserung, wie anhand von Fig. 3 gesehen werden kann (Strich-Punkt-Punkt-Punkt Linie). Die physiologische Erklärung dafür ist, daß während des Tages eine Reihe unterschiedlicher Aktivitäten generell nicht zu einem konstanten Blutdruck führt. Um das Modell so einfach wie möglich zu halten, ohne wichtige Information zu verlieren, ziehen wir das 5-Punkt-Trapezoid-W-Modell vor.

Bis jetzt wurde nur der systolische BD betrachtet. Eine ABD-Messung enthält allerdings auch Messungen des diastolischen Blutdrucks und der Pulsfrequenz. Wir nehmen nun an, daß die zirkadianen Rhythmen des systolischen und diastolischen Blutdrucks parallel verlaufen. Die Übergänge zwischen den einzelnen Zuständen sollten dann zu denselben Zeiten erfolgen und eine gleichzeitige Anpassung der Modellfunktion und systolischen und diastolischen Blutdruck sollte möglich sein: die Verteilung der Fehler für diesen kombinierten Fit in Fig. 3 (strichlierte Linie) ist nahezu unverändert im Vergleich zur Anpassung der Modellfunktion an den systolischen Blutdruck allein (durchgezogene Linie). Die Annahme eines gleichphasigen diurnalen Verlaufes von systolischem und diastolischem Blutdruck ist offensichtlich gerechtfertigt. Bei Berücksichtigung von systolischem und diastolischem Blutdruck verdoppelt sich die Zahl der Meßpunkte, was die Bestimmung der Zustände und Übergänge verlässlicher macht.

## 6 Diskussion

Bei der Betrachtung individueller ABD-Profile wurde eine gemeinsame Struktur festgestellt, die zur Formulierung des Basis-W-Modells für die Beschreibung der diurnalen Variation des BD führte. Das Basis-W-Modell postuliert jedoch nur die globale Struktur des zeitlichen Verlaufes während 24 h mit Hilfe einer Zustands-Übergangs-Modellierung. Mehrere Modifikationen des Basis-W-Modell, welche die globale Zustands-Übergangs-Struktur verfeinern, wurden sodann getestet, um das optimale Modell zur Beschreibung des charakteristischen diurnalen Verlaufes des BD bei der Mehrzahl der Patienten zu finden.

Das 5-Punkt-Trapezoid-W-Modell stellte sich als vernünftiger Kompromiß zwischen mathematischer Einfachheit und geforderter Flexibilität dar. Das Modell beweist die enorme Bedeutung einer korrekten Beschreibung der Übergangsphasen. Auf einer zirkadianen Zeitskala befindet sich ein Patient die meiste Zeit in einer Übergangsphase mit einer spezifische Anstiegs- bzw. Fallsrate des BD und nicht in einem Zustand mit konstantem BD.

Bis jetzt wurde eine Vielzahl von Patienten mit unbehandeltem Bluthochdruck untersucht. Die schmale und näherungsweise Gauß'sche Verteilung der mittleren quadratischen Fit-Fehler ist ein Hinweis auf die Gültigkeit des 5-Punkt-Trapezoid-Modells im speziellen und die W-Modell-Struktur als eine gemeinsame Eigenschaft der diurnalen BD-Variation aller Patienten im allgemeinen. In allen untersuchten Fällen war zumindest ein schwacher nächtlicher Blutdruck-Abfall vorhanden, der in allen Fällen von der Fit-Prozedur korrekt ermittelt wurde. Im Fall ganz "flacher" ABD-Profile (keine Absenkung am Mittag und während der

Nacht) würde die Amplitude der Zustände korrekt als 24 h Mittelwert bestimmt; eine zeitliche Fixierung der Zustände ist allerdings unmöglich. Dies ist jedoch ein prinzipielles Problem und kein Fehler des W-Modell Ansatzes: der zirkadiane Rhythmus wird durch den 24 h-Mittelwert vollständig beschrieben. Mehr ABD-Daten von stationären und nichtstationären Patienten werden benötigt, um die Gültigkeit des Zustands-Übergangs-W-Modells zu testen und den Anteil "flacher" Profile zu bestimmen.

Das 5-Punkt-Trapezoid-W-Modell wurde speziell konstruiert, um physiologisch interessante Eigenschaften von ABD-Profilen einfach bestimmen und interpretieren zu können: Der Nachtzustand und die Tag-Zustände (Morgen, Mittag, Abend) sind durch BD-Werte und zeitliche Positionen festgelegt während die Übergänge zwischen den Zuständen die Anstiegs- und Fallsraten des BD repräsentieren. Diese Werte können als sogenannte Surrogat-Parameter dienen. Ihre Bedeutung liegt insbesondere in der Beurteilung des Risikos von Bluthochdruck-Patienten oder der Beurteilung einer Medikamentenwirkung.

## Patentansprüche

1. Verfahren zur Ermittlung der Wirkung einer äußeren Einflußnahme, insbesondere eines Medikaments oder eines Placebos, auf einen zirkadianen Blutdruckverlauf eines Individuums, **gekennzeichnet durch** folgende Schritte:

- a) Vorsehen einer ABD-Messung;
- b) Anpassen einer Modellfunktion an die ABD-Messung, wobei die Modellfunktion im wesentlichen acht Abschnitte aufweist, von denen vier eine im wesentlichen horizontale Steigung aufweisen;
- c) Bestimmen von wenigstens einem Parameter der best-angepaßten Modellfunktion; und
- d) Vergleichen des wenigstens einen Parameters mit wenigstens einem vorgegeben Wert zur Ermittlung der äußeren Einflußnahme.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion analytisch vorgegeben ist.

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß die vier im wesentlichen horizontalen und die weiteren vier Abschnitte alternierend sind.

4. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die vier weiteren Abschnitte eine konstante Steigung aufweisen.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß die horizontalen Abschnitte des zirkadianen Rhythmus einem Morgenabschnitt, einem Mittagsabschnitt, einem Abendabschnitt und einem Nachtabschnitt entsprechen.

6. Verfahren nach einem der vorhergehenden Abschnitte, dadurch gekennzeichnet, daß drei der horizontalen Abschnitte jeweils lediglich einen Punkt aufweisen.

7. Verfahren nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß der vierte horizontale Abschnitt im wesentlichen einem Nachtabschnitt entspricht.

8. Verfahren nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß alle vier horizontalen Abschnitte jeweils lediglich einen Punkt aufweisen.

9. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steigung des linearen Abschnitts zwischen dem Abendabschnitt und dem Nachtabschnitt negativ ist.

10. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steigung des

linearen Abschnitts zwischen dem Nachtabschnitt und dem Morgenabschnitt positiv ist.

11. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steigung des linearen Abschnitts zwischen dem Nachtabschnitt und dem Morgenabschnitt größer als die Steigung zwischen dem Morgenabschnitt und dem Mittagabschnitt ist. 5

12. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steigung des linearen Abschnitts zwischen dem Mittagabschnitt und dem Abendabschnitt größer als die Steigung zwischen dem Morgenabschnitt und dem Mittagabschnitt ist. 10

13. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Steigung des linearen Abschnitts zwischen dem Mittagabschnitt und dem Abendabschnitt größer als die Steigung zwischen dem Abendabschnitt und dem Nachtabschnitt ist. 15

14. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Modellfunktion eine Periodizität von vierundzwanzig Stunden aufweist. 20

15. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die bei einer Vielzahl von Individuen erhaltenen Parameter der Modellfunktion zum Aufbau von Standard- oder Referenzwerten verwendet werden. 25

16. Verfahren nach Anspruch 15, dadurch gekennzeichnet, daß die vorgegebenen Werte aus den Standard- oder Referenzwerten erhalten werden.

17. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Parameter die Abschnitte charakterisieren. 30

18. Verfahren nach einem der vorhergehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Parameter insbesondere wenigstens einen der folgenden Werte und/oder daraus abgeleitete Größen aufweisen: 35

- Steigung wenigstens eines der linearen Abschnitte bzw. Anstiegs- und Abfallrate des Blutdrucks in dem wenigstens einen linearen Abschnitt; 40
- zeitliche Erstreckungen wenigstens eines Abschnitts bzw. Dauer der Zustände oder Übergänge;
- Anfangs- und/oder Endzeitpunkte wenigstens eines Abschnitts bzw. Beginn und/oder Ende der Zustände oder Übergänge; und 45
- Absolutwert wenigstens eines horizontalen Abschnitts bzw. Blutdruckwert eines Zustands.

---

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

---

50

55

60

65



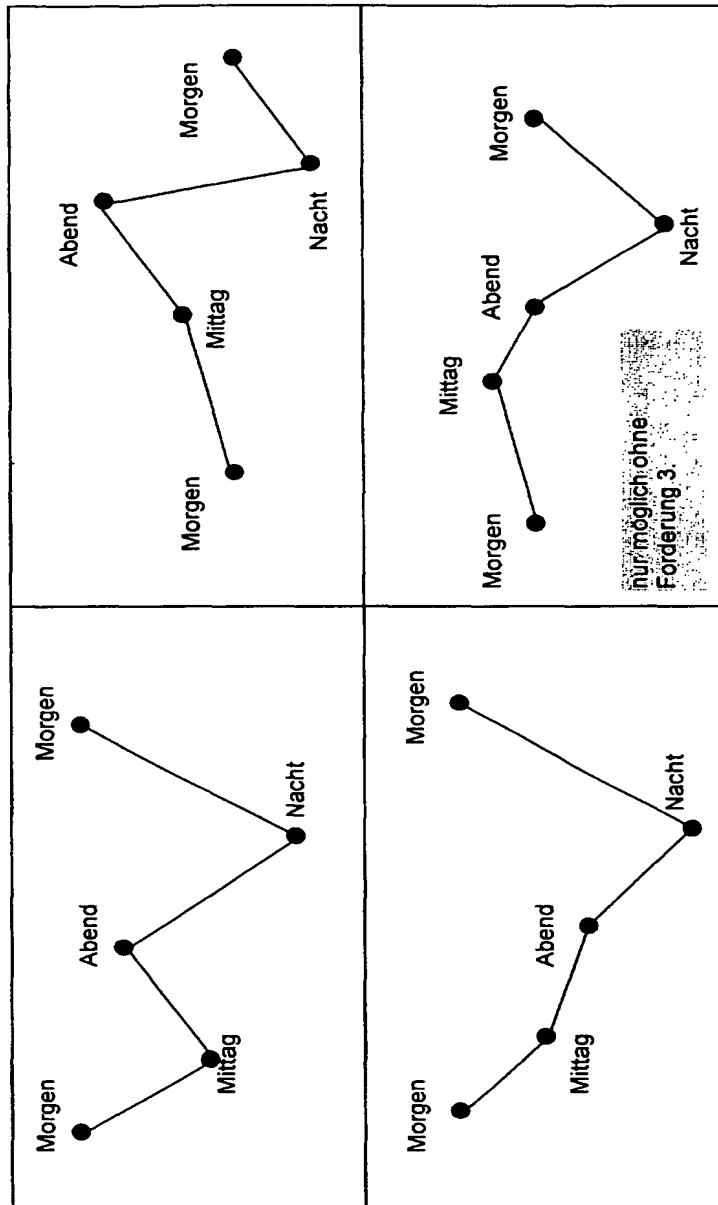


Fig. 1

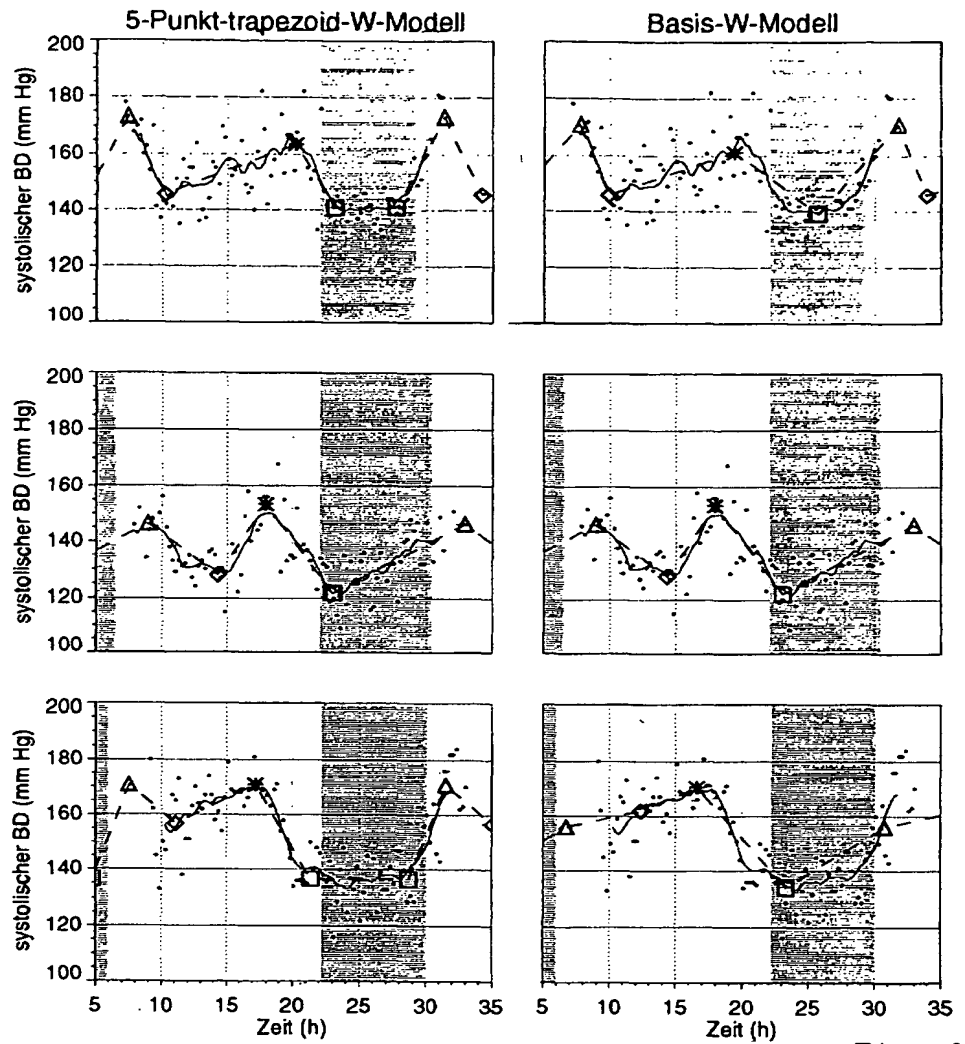


Fig. 2

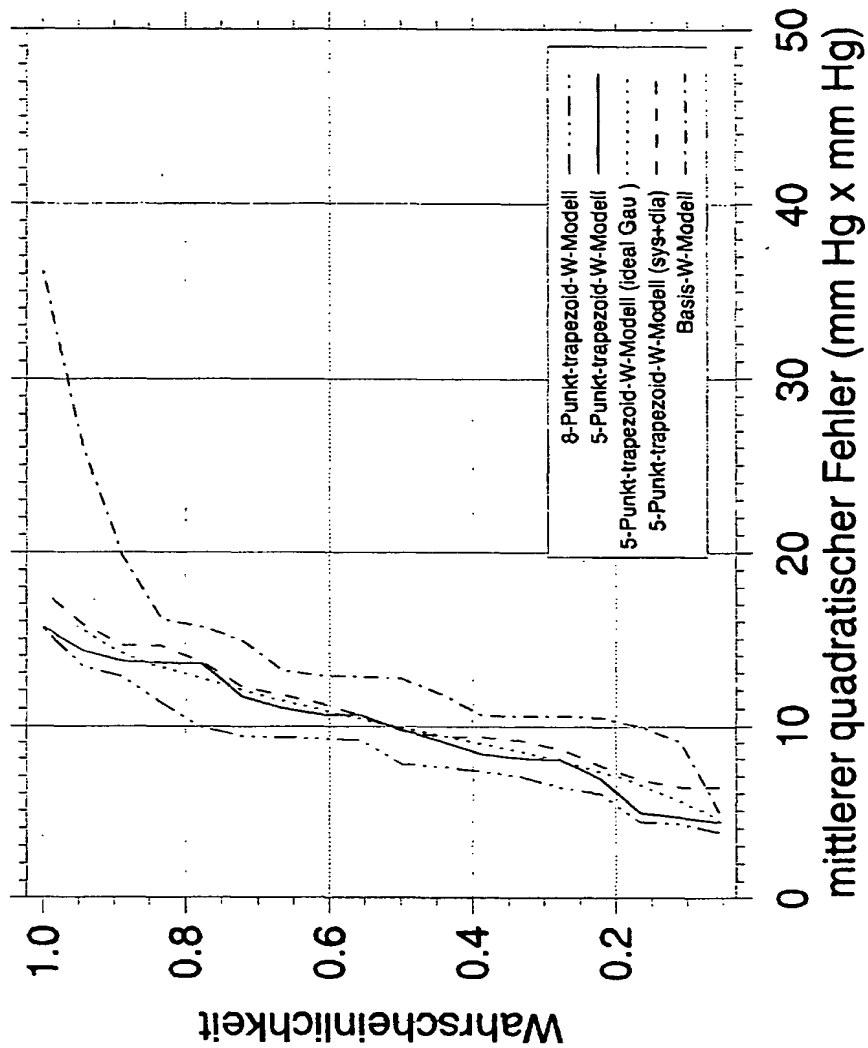


Fig. 3

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☒ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**